

Michael Weber  
Dr. med.

Remifentanil und Sufentanil in der Kardioanästhesie – Untersuchung der Modulation der zellulären Immunität im Rahmen koronarchirurgischer Eingriffe.

Geboren am 05.03.1971 in Tettngang  
Reifeprüfung am 25.06.1991 in Friedrichshafen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1999/2000  
Physikum am 29.08.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Houston (TX, USA), Durham (NC, USA), Heidelberg  
Staatsexamen am 03.12.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hubert-J. Bardenheuer

Koronarchirurgische Operationen mit EKZ zählen zu den häufigsten Eingriffen in der Herzchirurgie. Dabei kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung des zellulären Immunsystems, was angesichts der Häufigkeit infektiöser bzw. septischer Komplikationen im Bereich der Kardiochirurgie von großer Bedeutung ist. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, daß Anästhesie und insbesondere dabei eingesetzte Opiode die zelluläre Immunität beeinträchtigen und als Modulator in das Immunsystem eingreifen, was sowohl direkt über Opiatrezeptoren auf Zellen des Immunsystems als auch indirekt über eine Modulation der Streßantwort möglich ist. Aus diesem Grunde sollten neue Anästhesieverfahren, vor allem in der Kardioanästhesie, auch auf ihre immunologischen Auswirkungen hin untersucht werden. Weder Remifentanil noch Sufentanil sind im Rahmen von ACVB-Operationen daraufhin bislang untersucht worden. Für beide Opiode sind die Auswirkungen auf das Immunsystem der untersuchten Patientengruppe während der Narkoseeinleitung alleine bisher nicht bekannt. Zudem existieren keine Studien, die gleichzeitig die Streßantwort erfassen.

Die vorliegende Untersuchung schließt diese Lücke indem sie zugleich mehrere Parameter zellulärer Immunität im Verlauf von Narkose und Operation bei ausschließlich männlichen ACVB-Patienten beurteilt, die dabei entweder Sufentanil oder Remifentanil als Opioidkomponente einer TIVA erhielten. Als funktioneller Parameter wurde die proliferative Antwort der Lymphozyten auf ConA bestimmt. Zusätzlich wurden zur weiteren Charakterisierung der Immunität die Expression der beiden Aktivierungsmarker CD25 bzw. HLA-DR auf T-Lymphozyten gemessen, sowie Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen der T-, T<sub>H</sub>-, T<sub>S</sub>- sowie der NK-Zellen und deren Verhältnis zueinander bestimmt. Gleichzeitig wurde die Modulation der Streßantwort erfaßt, wozu zum einen die Bestimmung der freien Katecholamine sowie Cortisol und Wachstumshormon dienten und zum anderen aber erstmals sulfatierte Katecholamine als Parameter für einen additiven Effekt mehrerer Streßereignisse innerhalb eines längeren Zeitraums herangezogen wurden. Zusammengefaßt lassen sich folgende Ergebnisse aus den Messungen und Beobachtungen ableiten. Während den anästhesiologischen und chirurgischen Maßnahmen waren sowohl Stimulation als auch Suppression des zellulären Immunsystems nachweisbar. Die Veränderungen waren meist nur gering ausgeprägt und von kurzer Dauer. Zu den Beobachtungen, die für eine Stimulation sprechen, zählt die in beiden Gruppen nachweisbare verstärkte proliferative Antwort nach OP-

und EKZ-Beginn. Eine signifikante Reduktion dieses Parameters unter die Ausgangswerte war zu keinem Zeitpunkt nachweisbar. Ebenfalls für eine Stimulation spricht die ausgeprägte Zunahme der Subpopulation der NK-Zellen nach EKZ-Ende. Suppression der zellulären Immunität war zum einen durch eine kurzzeitige Verminderung des  $T_H/T_S$ -Quotienten nachweisbar, die ausschließlich durch Reduktion der  $T_H$ -Population verursacht wurde. Zum anderen war die Expression der beiden Aktivierungsmarker HLA-DR bzw. CD25 nach OP-Ende bzw. 18 h postoperativ signifikant reduziert, was ebenfalls als Ausdruck einer Suppression gewertet werden muß. HLA-DR war dabei bereits innerhalb 18 h nach Ende der OP wieder auf die Ausgangswerte angestiegen.

Die geschilderten Effekte traten unter beiden Narkoseregimen auf. Signifikante Unterschiede waren nicht vorhanden, was zu dem Schluß führt, daß Sufentanil und Remifentanil bezüglich der untersuchten immunologischen Wirkungen gleichwertig sind. Unmittelbar nach Narkoseeinleitung war lediglich eine kurzzeitige, globale Reduktion der Lymphozyten nachweisbar, die von geringem Ausmaß war und keine Lymphozytensubpopulation bevorzugt betraf. Dies zeigt erstmals, daß weder Narkoseeinleitung mit Sufentanil noch mit Remifentanil beim untersuchten Kollektiv die zelluläre Immunität beeinträchtigt.

Zwischen den erhobenen Parametern der Streßantwort und der Immunität war kein Zusammenhang nachweisbar. Die Veränderungen der Streßparameter waren insgesamt äußerst gering. Sowohl mit Sufentanil als auch mit Remifentanil wurde somit eine ausgezeichnete Abschirmung der Streßantwort erzielt, was ebenfalls eine gute Erklärung für die geringen Auswirkungen auf die zelluläre Immunität darstellt.